



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Appl. No. : 10/810,855 Confirmation No.
Applicant : Raphael Duval
Filed : March 29, 2004
TC/A.U. : 1614
Examiner :
Docket No. : DUVA040119
Customer No. : 29556

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT


Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Enclosed herewith is a certified copy of the Priority Document No. in order to perfect priority.

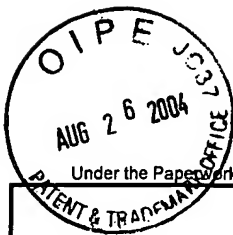
Respectfully Submitted,

24 Aug 2004
Date


David J. Serbin
Reg. No. 30,589

Law Office of David J. Serbin
1217 King Street
Alexandria, Virginia 22314
Telephone: (703) 299-0035
Facsimile: (703) 299-0036

THIS PAGE BLANK (USPTO)



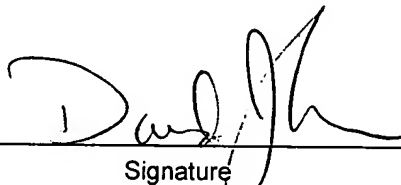
ITW

Certificate of Mailing under 37 CFR 1.8

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to:

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

on 24 Aug 2004
Date


Signature

DAVID J SERBIN
Typed or printed name of person signing Certificate

Note: Each paper must have its own certificate of mailing, or this certificate must identify each submitted paper.

This collection of information is required by 37 CFR 1.8. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 1.8 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 MARS 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

| | | | |
|---|----------------------|---|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 27 MARS 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0303770 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 27 MARS 2003 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI Vos références pour ce dossier (facultatif) CT/CBo - BFF030127 | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75440-PARIS CEDEX 09 | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie | | <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____ Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) RÉSEAU POLYMER TRIDIMENSIONNEL RETICULE, SON PROCÉDE DE PREPARATION, MATERIAU SUPPORT COMPORTANT CE RESEAU ET LEURS UTILISATIONS | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) | | <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique | |
| Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF | | CHIRALSEP Société Anonyme _____ _____ | |
| Domicile ou siège | Rue | Parc d'Activité de la Boissière 11 rue de la Boissière | |
| | Code postal et ville | 17 16 17 01 LA FRENAYE | |
| | Pays | FRANCE | |
| Nationalité | | Française | |
| N° de téléphone (facultatif) | | N° de télécopie (facultatif) | |
| Adresse électronique (facultatif) | | <input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

| | | | |
|--|----------------------|---|-------------------|
| REMISE DES PIÈCES DATE 27 MARS 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0303770 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | DB 540 W / 210502 |
| 6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) | | | |
| Nom | | TOUATI | |
| Prénom | | Catherine | |
| Cabinet ou Société | | CABINET PLASSERAUD | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | CPI 97-0306 | |
| Adresse | Rue | 84, rue d'Amsterdam | |
| | Code postal et ville | 75 009 PARIS | |
| | Pays | FRANCE | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01 44 63 41 11 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | 01 42 80 01 59 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | info@plass.com | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s) | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé | |
| Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) | | Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [] [] [] [] [] | |
| 10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS | | <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences | |
| Le support électronique de données est joint | | <input type="checkbox"/> | |
| La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe | | <input type="checkbox"/> | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine TOUATI (CPI n° 97-0306) | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO | |

RESEAU POLYMERE TRIDIMENSIONNEL RETICULE, SON PROCEDE DE
PREPARATION, MATERIAU SUPPORT COMPORTANT CE RESEAU ET LEURS

UTILISATIONS

5 La présente invention a pour objet des réseaux polymères tridimensionnels réticulés, leur procédé de préparation, ainsi que des matériaux supports optiquement actifs contenant lesdits réseaux polymères tridimensionnels.

10 L'invention concerne également l'utilisation de ces réseaux polymères tridimensionnels réticulés ainsi que les supports optiquement actifs pour l'enrichissement optique de molécules chirales et plus particulièrement pour la séparation d'énantiomères par chromatographie en mode
15 liquide, supercritique, gazeux ou gaz/liquide.

Lorsqu'ils sont mis en œuvre dans un procédé chromatographique, les supports de l'invention constituent des phases stationnaires homochirales ou "PSC" et la technique utilisée est alors appelée chromatographie
20 chirale ou énantiosélective.

La chromatographie chirale ou énantiosélective a connu un essor considérable pendant les vingt dernières années, à la fois pour des applications en matière d'analyse, mais également pour la préparation industrielle
25 de molécules pharmaceutiques homochirales.

En effet, depuis la tragédie de la Thalidomide dans les années 1960, les Autorités de Santé des pays industrialisés ont peu à peu imposé des contraintes réglementaires aux industriels de la pharmacie, qui doivent
30 désormais étayer leur dossier d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments, de données pharmacologiques et toxicologiques comparées pour chaque molécule homochirale ou énantiomère, présente dans le futur médicament.

Parmi les différentes phases stationnaires homochirales ou PSC ayant fait l'objet de développements industriels, afin de produire des molécules homochirales par résolution chromatographique préparative, les
5 sélecteurs polymériques à base de dérivés homopolymères de cellulose (EP 0147 804) ou à base de polymères ayant un atome de carbone asymétrique dans la chaîne principale (EP 0 155 637 B2) ont jusqu'alors constitué la technologie la plus répandue.

10 D'autres sélecteurs ont également fait l'objet de développements importants à l'échelle industrielle, comme des polymères optiquement actifs réticulés en réseau et liés chimiquement à un support ((PCT/SE 93/01050) ou également réticulés mais pas obligatoirement liés
15 chimiquement à un support (FR 98/11376, FR 98/11377, US 6,042,723, EP 0899272 A1, EP 0864586A2, WO 96/27615, WO 97/04011).

D'autres sélecteurs ont également été décrits notamment dans le brevet US 6,277,782 et les demandes de
20 brevet EP985682 et EP656331. Ces sélecteurs sont constitués d'un seul type d'unités homochirales qui sont des monomères ou des polymères réticulés à l'aide d'un agent de réticulation non chirale ou d'un agent de réticulation chirale mais non optiquement actif comme décrit dans le
25 brevet US 6,011,149.

Un hydrogel de chitosane et de 2,3-dialdéhydo- β -cyclodextrine a également été décrit dans Chemical Reviews, 1998, Vol.98, n°5 page 1780.

Cependant il existe un réel besoin en de nouveaux
30 supports optiquement actifs susceptibles de permettre la séparation de molécules présentant diverses structures chimiques et présentant des capacités d'enrichissement et de séparation d'énantiomères supérieures à celles connues

et décrites jusqu'alors, cette capacité étant mesurée par le facteur de sélectivité α en chromatographie.

A la suite de recherches longues et approfondies la Société Déposante a trouvé que ces objectifs étaient atteints grâce à la mise en œuvre d'un réseau polymère tridimensionnel optiquement actif, réticulé, conforme à l'invention. La Société Déposante a décrit des sélecteurs chiraux qui sont formés par un réseau polymère tridimensionnel réticulé spécifique, dans la demande de brevet FR 0112208.

La Société Déposante a par la suite complété ses recherches et trouvé de nombreux sélecteurs chiraux formés par un réseau tridimensionnel réticulé.

L'invention porte donc sur un réseau polymère tridimensionnel, optiquement actif, réticulé, constitué par au moins une unité homochirale d'au moins un premier sélecteur et par au moins une unité homochirale d'au moins un second sélecteur de structure différente du premier sélecteur,

la ou les unités homochirales du premier sélecteur comportant un groupe fonctionnel polymérisable et la ou les unités homochirales du second sélecteur comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler,

les unités homochirales étant reliées chimiquement entre elles,

à l'exclusion des réseaux polymères tridimensionnels réticulés obtenus par polymérisation de (S)-glycidylméthacrylate et réticulation concomittante avec le (S,S)-2,3-butanediol diméthacrylate ou par polymérisation du 3-([2-(S)-hydroxy]-N-benzylamino)propyl méthacrylate et réticulation concomittante avec le (S,S)-2,3-butanediol diméthacrylate.

Une "unité homochirale" représente un composé monomère, oligomère ou polymère qui est homochiral.

Les groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler sont notamment des groupes hydroxyles
5 primaires, secondaires ou tertiaires, des groupes amines primaires ou secondaires, des groupes sulfhydryles, des doubles liaisons éthyléniques ou des groupes aldéhydes.

Dans la présente demande, on entend par "les unités homochirales étant reliées entre elles" le fait que les
10 différentes unités homochirales sont reliées entre elles par des liaisons résultant d'une polymérisation (homopolymérisation ou copolymérisation) ou d'une réticulation. La polymérisation est réalisée par l'intermédiaire des groupes fonctionnels présents sur les
15 unités homochirales. La réticulation, qui permet la formation d'un réseau tridimensionnel est réalisée par l'intermédiaire desdits groupes fonctionnels ou éventuellement à l'aide d'un agent de réticulation non chiral comportant au moins deux groupes fonctionnels
20 polymérisables ou capables de se réticuler. Par polymérisation, on obtient un enchaînement linéaire, alors que par réticulation, on obtient un assemblage tridimensionnel.

Les oligomères ou polymères sont d'origine naturelle
25 (polysaccharides, protéines, ADN...) ou sont obtenus par homopolymérisation d'un même monomère homochiral. Ils peuvent être également obtenus par copolymérisation de deux monomères homochiraux de structure chimique différente. On obtient alors des hétéropolymères optiquement actifs.

30 Les homopolymères ou hétéropolymères optiquement actifs sont constitués d'au moins 11 unités homochirales (Nomenclature et Terminologie en Chimie Organique, septembre 1996, Techniques de l'Ingénieur, 249, rue de Crimée, 75019 PARIS) et leurs oligomères afférents sont

constitués de 1 à 10 unités homochirales, identiques pour les homopolymères et les homooligomères et différentes pour les hétéropolymères et les hétérooligomères.

A titre d'exemple, une β -cyclodextrine ou cyclomaltoheptaose, est un oligosaccharide cyclique (Chemical Reviews, 1998, vol. 98, n°5, p1745) et donc un homooligomère.

C'est un sélecteur chiral très utilisé dans la synthèse de phases stationnaires chirales pour chromatographie. Il peut être mono- et polyfonctionnel étant donné que la molécule de cyclodextrine comporte 21 fonctions alcool primaire et secondaire. En tant que telle la β -cyclodextrine possède un pouvoir rotatoire parfaitement défini et est optiquement active.

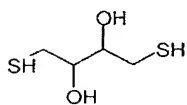
Conformément à l'invention, les unités homochirales comportant un seul groupe fonctionnel polymérisable sont choisis dans le groupe comprenant notamment la mono-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)-hexakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-di-heptakis-2,3-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)- β -cyclodextrine, le 2-propynyl-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranoside, l'allyl- α -D-galactopyranoside, le 1-O-allyl-2-déoxy-4,6-O-isopropylidène-2-(trifluoroacétamido)- α -D-glucopyranoside, le 7-allyl-7,8-dihydro-8-oxoguanosine, la (R)(+)- α -acryloxy- β , β -diméthylbutyrolactone, l'acrylamido-(L)-alanine éthylester, le (2S,5R)-(+)-5-vinyl-2-quinuclidineméthanol, le (2R,5R)-(+)-5-vinyl-2-quinuclidineméthanol, la quinine et la quinidine.

Conformément à l'invention, les unités homochirales comportant deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler sont choisies dans le groupe comprenant notamment le (R,R)-dithiothréitol (DTT), l'acide tartrique ou ses dérivés, tels que le N,N'-

diallyltartramide (DAT), le di-tertio-butylbenzoyldiallyltartramide (DBBDAT), le diacétyldiallyltartramide (DADAT), les di-dérivés de cyclodextrine, en particulier de β -cyclodextrine, tels que
 5 la bis-6A,6D-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)pentakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-di-heptakis-2,3-(3,5-diméthylphényl carbamate)- β -cyclodextrine.

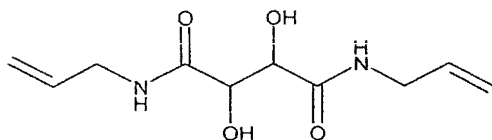
Conformément à l'invention, les unités homochirales comportant plus de deux groupes fonctionnels polymérisables
 10 ou capables de se réticuler sont choisies dans le groupe comprenant notamment les tri- ou poly-dérivés de cyclodextrine, en particulier de β -cyclodextrine, tels que la tétrakis-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)tris-6-O-(3,5-diméthylphényl carbamate)-heptakis-2,3-O-di-(3,5-
 15 diméthylphényl carbamate)- β -cyclodextrine (T(AOPC-DMPC), la cellulose ou ses dérivés tels que la cellulose [6-(4-allyloxyphényl)uréthane, tris-2,3,6[3,5-diméthylphényl)-uréthane] (L(AOPC-DMPC)), le chitosan ou ses dérivés.

20 Les formules développées de certaines de ces unités homochirales comportant deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler, sont données ci-après:

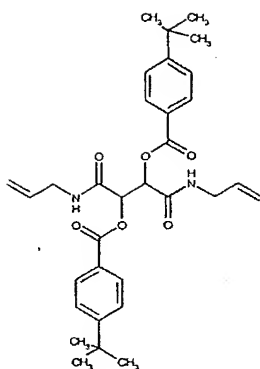


DDT : (-)-1,4-DITHIO-L-THREITOL ou: (2R,3R)-1,4-dimercapto-2,3 butanediol

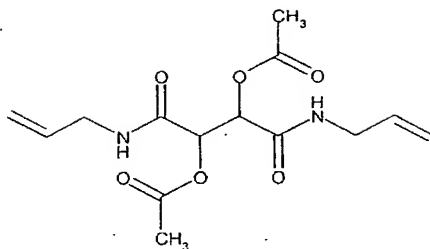
25



DAT : (-)-N,N'-DIALLYL-L-TARTRAMIDE



DBBDAT : (-)-O,O'-Di-tert-butylbenzoyl-N,N'-diallyl-L-tartramide



DADAT : (-)-O,O'-diacetyl-N,N'-diallyl-L-tartramide

- 5 Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le réseau polymère tridimensionnel, optiquement actif, réticulé, est constitué par au moins une unité homochirale d'au moins un premier sélecteur et par au moins une unité homochirale d'au moins un second sélecteur
- 10 de structure différente du premier sélecteur et par au moins une unité homochirale d'au moins un troisième sélecteur de structure différente du premier et du second sélecteur, la ou les unités homochirales du premier sélecteur comportant un groupe fonctionnel polymérisable,
- 15 la ou les unités homochirales du troisième sélecteur comportant au moins un groupe fonctionnel polymérisable, la ou les unités homochirales du deuxième sélecteur comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables, les unités homochirales étant chimiquement reliées entre elles.

Bien entendu, le nombre de sélecteurs homochiraux de structures différentes n'est pas limité à trois, il peut être bien supérieur.

Selon un autre mode de réalisation avantageux du
5 réseau polymère conforme à l'invention, sur au moins une partie des unités homochirales d'un sélecteur choisi dans le groupe comprenant le premier sélecteur, le deuxième sélecteur et éventuellement le troisième sélecteur, est fixé un agent de réticulation non chiral comportant au
10 moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler.

L'agent de réticulation comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler, est choisi dans le groupe comprenant notamment
15 l'éthane dithiol, l'acide trithiocyanurique, le 1,6-hexanedithiol, le 1,2,6-hexanetriol-trithioglycolate, le 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole.

Selon un autre mode de réalisation avantageux dans le réseau polymère conforme à l'invention les unités
20 homochirales d'au moins l'un des sélecteurs sont des dérivés de β -cyclodextrine.

Ainsi, selon ce mode de réalisation particulier, le réseau polymère peut comporter ou bien des unités d'un dérivé monofonctionnel de β -cyclodextrine, c'est-à-dire un
25 dérivé de β -cyclodextrine dont un groupe -OH a été remplacé par un groupe fonctionnel polymérisable, et/ou des unités d'un dérivé difonctionnel de β -cyclodextrine, c'est-à-dire un dérivé de β -cyclodextrine dont 2 groupes -OH ont été chacun remplacés par un groupe fonctionnel polymérisable ou
30 capable de se réticuler, et éventuellement des unités d'un dérivé de β -cyclodextrine dont plus de 2 groupes -OH ont été chacun remplacés par un groupe fonctionnel polymérisable ou capable de se réticuler.

L'invention concerne également un procédé de préparation du réseau polymère réticulé optiquement actif et qui est caractérisé en ce que:

- 5 a) on sélectionne au moins un premier sélecteur constitué par au moins une unité homochirale comportant un groupe fonctionnel polymérisable, au moins un second sélecteur constitué par au moins une unité homochirale comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler, et éventuellement au moins un
10 troisième sélecteur constitué par au moins une unité homochirale comportant au moins un groupe fonctionnel polymérisable,
- 15 b) éventuellement, on sélectionne au moins un agent de réticulation non chirale comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler,
- 20 c) éventuellement, on fait réagir au moins une partie des unités homochirales d'au moins un sélecteur choisi dans le groupe comprenant un premier sélecteur, un second sélecteur et éventuellement un troisième sélecteur, avec l'agent de réticulation non chirale,
- 25 d) ou bien, on copolymérise les unités homochirales du premier sélecteur, avec les unités homochirales du second sélecteur, et éventuellement avec les unités homochirales du troisième sélecteur,
- 30 e) ou bien on homopolymérise au moins une partie des unités homochirales comportant un groupe fonctionnel polymérisable du premier sélecteur, et on réticule les homopolymérisats obtenus avec les unités homochirales comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler du second sélecteur et éventuellement

du troisième sélecteur, éventuellement en présence de la partie restante des unités homochirales du premier sélecteur.

Selon le mode de réalisation particulier incluant
5 les étapes b) et c), dans les étapes d) et e), on utilise au moins certaines unités homochirales du premier sélecteur et/ou du second sélecteur et/ou éventuellement du troisième sélecteur sur lesquelles est fixé l'agent de réticulation.

10 Lorsque l'on souhaite utiliser un polymère optiquement actif de synthèse en tant que l'un des sélecteurs homochiraux, avant de mener l'opération de réticulation avec un ou plusieurs autres sélecteurs homochiraux, il est possible d'utiliser toutes les techniques décrites dans
15 l'ouvrage d'Eric SELEGNY intitulé "optically active polymers", intégré dans la série d'ouvrages "charged and reactive polymers", volume 5, publié en 1979 par D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, boîte postale 17, Hollande.

L'invention concerne également un matériau support
20 optiquement actif, dont les propriétés d'activité optique sont dues au fait qu'il est constitué en partie par le réseau polymère décrit ci-dessus.

Le matériau support optiquement actif conforme à l'invention est constitué pour au moins 0,1 à 100,0 % par
25 ledit réseau polymère tridimensionnel optiquement actif. Le complément à 100% se présente en général sous forme de gels de silice, de particules massives d'origine minérale, comme les oxydes de silicium, de titane, d'aluminium, les argiles ou d'origine organique, comme les polystyrènes, les alcools
30 polyvinyliques, etc.

Les gels de silice sont les supports préférés lorsque l'on souhaite utiliser le matériau support final comme PSC pour la chromatographie énantiosélective.

Conformément à l'invention, le réseau polymère est ou bien lié chimiquement au support minéral ou organique, ou bien déposé physiquement dans les pores du support, comme décrit dans les brevets cités dans l'art antérieur. Dans le
5 premier cas, le support subi préalablement une transformation chimique permettant d'introduire des fonctions capables de réagir et de créer des liaisons covalentes avec les sélecteurs du réseau polymère .

L'invention concerne également l'utilisation d'un
10 matériau support optiquement actif comportant le réseau polymère tridimensionnel réticulé décrit ci-dessus, pour retirer d'un mélange d'au moins deux constituants, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques, minérales ou organo-minérales, au moins la plus grande
15 partie de l'un de ces constituants. Il s'agit en fait d'une opération de purification par simple mise en contact des différents constituants avec les matériaux supports comportant le réseau polymère tridimensionnel réticulé, qui piègent des impuretés par exemple ou qui au contraire
20 retiennent préférentiellement le constituant désiré. Les matériaux supports peuvent être également utilisés comme phase stationnaire pour séparer lesdits constituants par une méthode chromatographique.

Les procédés chromatographiques utilisent une simple
25 colonne ou un système multicolonne selon la technique dite du lit mobile simulé.

L'invention concerne également l'utilisation d'un
matériau support optiquement actif comportant le réseau polymère tridimensionnel réticulé décrit ci-dessus, pour
30 retirer d'un mélange d'au moins deux énantiomères, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques chirales ou organo-minérales chirales, au moins une partie de l'un de ces constituants, pour enrichir le mélange en l'une des molécules homochirales optiquement actives et obtenir ainsi

l'un des énantiomères enrichi. Le procédé utilisé peut être une simple mise en contact dudit matériau support optiquement actif avec le mélange des énantiomères, l'un des énantiomères étant préférentiellement adsorbé.

- 5 L'opération d'enrichissement optique se fait par filtration du complexe [matériau support optiquement actif/énantiomère adsorbé]. Le complexe est ensuite détruit par mise en contact avec un liquide qui est un solvant dudit énantiomère et qui a la propriété de supprimer
- 10 l'interaction spécifique dudit énantiomère avec le matériau support optiquement actif. L'énantiomère désorbé est soit non utilisé car non intéressant et dans ce cas c'est le premier filtrat qui est optiquement enrichi en l'énantiomère désiré, soit utilisé comme énantiomère
- 15 optiquement enrichi.

L'invention concerne également l'utilisation d'un matériau support optiquement actif comme phase stationnaire énantiosélective pour séparer des molécules optiquement actives par une méthode chromatographique. Cette technique

20 est également intéressante comme méthode de production de molécules homochirales optiquement ou énantiomériquement pures ou enrichies.

L'invention concerne également l'utilisation de réseau polymère conforme à l'invention, éventuellement en présence

25 d'un métal de transition, en tant que catalyseur pour la synthèse énantiosélective. Comme exemples de réaction de synthèse énantiosélective pouvant être catalysée par un réseau polymère conforme à l'invention, éventuellement en présence d'un métal de transition, on peut citer la

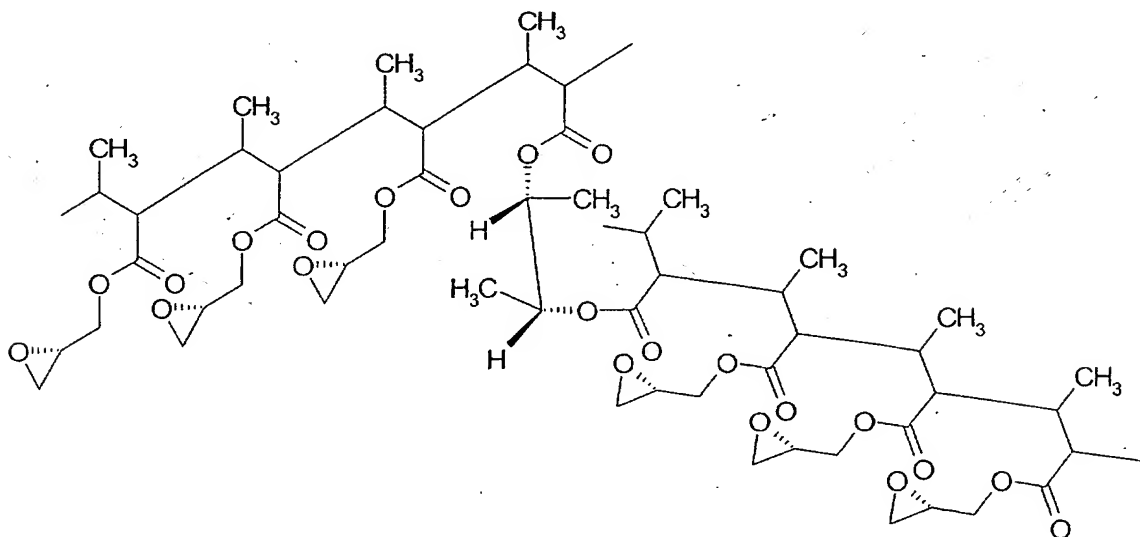
30 réduction stéréosélective de fonctions carbonyles ou les réactions impliquant la formation de liaisons carbone-carbone, comme décrit précédemment dans le brevet français FR 2816948.

EXEMPLES :

Exemple 1: copolymère de (S)-glycidyl méthacrylate et de (2R,3R)-butanediol diméthacrylate subséqueemment modifié par la N-benzylamine.

5 5g de (2R,3R)-butanediol (commercial) sont dissous dans 50 ml de triéthylamine anhydre et 10 ml de chlorure de méthacryloyle sont additionnés en 3 heures entre 0 et + 5°C. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante puis refroidi à nouveau à 0, +5°C. 20 ml d'eau
10 sont additionnés en 3 heures en maintenant la température inférieure à 20°C. Le de (2R,3R)-butanediol diméthacrylate est extrait par 3 fois 30 ml de chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est mise à sec. Le poids de résidu est de 12,1g soit un rendement de 96% (poids
15 théorique : 12,55g).

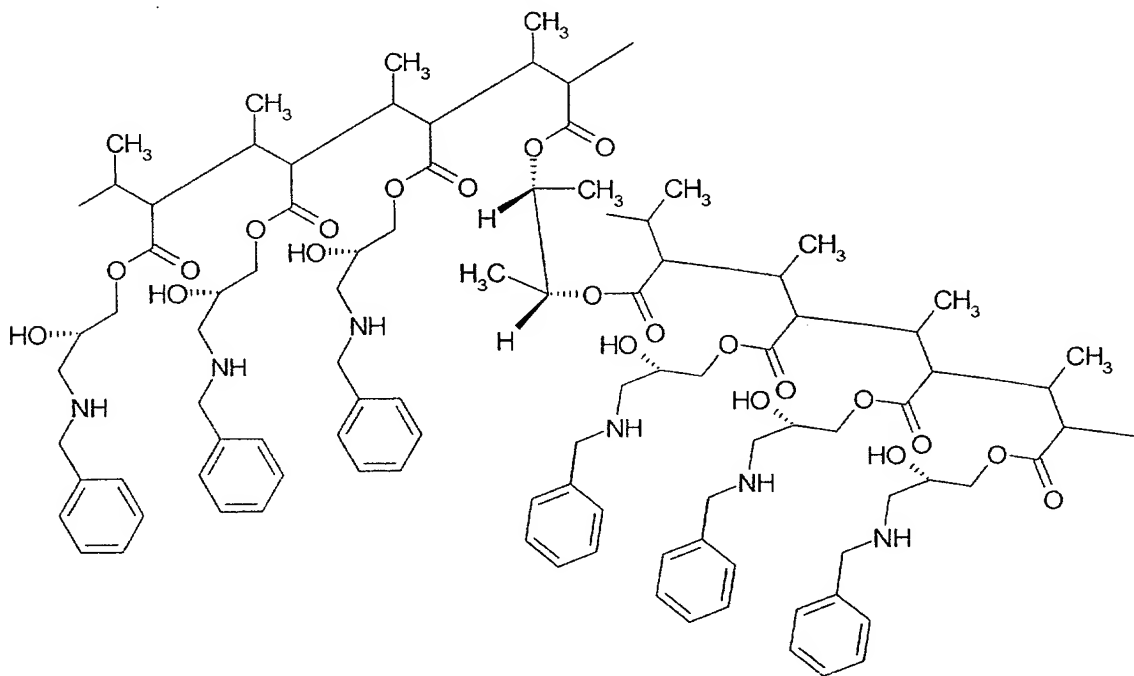
La copolymérisation du (S)-glycidyl méthacrylate et du (2R,3R)-butanediol diméthacrylate est réalisée en présence d'un initiateur de radicaux libres selon la technique de la polymérisation en suspension et les conditions de synthèse
20 décrites dans le brevet français 2 816 948 (exemples 1 à 4). Le polymère obtenu possède la structure chimique suivante :



L'analyse élémentaire est la suivante : C: 59,7 % ; H : 7,4% ; O : 32,8%. La fonctionnalité en fonctions époxydes est de 2,1 méq/g.

Les billes de polymère pur sont séparées en fonction
5 de leur taille selon l'exemple 3 du brevet en question (utilisation de tamis de 500, 300 et 106 μm).

Le polymère est ensuite modifié par action de la benzylamine selon le protocole de l'exemple 4 en utilisant les billes de diamètre moyen de 106 à 300 μm .



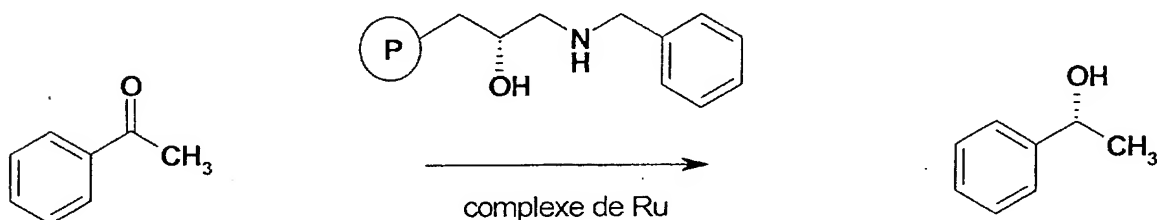
10

Le polymère, dont la structure est schématisée ci-dessus possède un taux de fonctionnalisation de 1,12 mmol/g de polymère. La microanalyse élémentaire est la suivante :
15 C : 59,7% ; H : 7,2% ; N : 1,50%.

Un complexe catalyseur à base de di-(para-cymène)Ruthénium dichlorure et du polymère ci-dessus est préparé dans les conditions de l'exemple 5 du brevet FR 281948.

Son utilisation dans la réduction asymétrique de l'acétophénone est réalisée selon l'exemple 6 dudit brevet.

La réaction de réduction est la suivante :



5 L'acétophénone et le polymère comportant le complexe de Ruthénium sont ajoutés de façon à obtenir un rapport acétophénone/métal 20/1. 0,03mol/L de tertio-butyrate de potassium dans l'isopropanol sont ajoutés avec un rapport Ruthénium/tertio-butyrate = 1/5. Le mélange réactionnel est
10 agité 3 heures.

L'excès énantiomérique du 1-phényléthanol obtenu est mesuré par chromatographie gazeuse sur colonne chirale SUPELCO bêta-Dex-225 (30m x 25mm). Celui-ci est obtenu avec un excès énantiomérique de 75% et une conversion de 95%.

15

EXEMPLE 2 : Synthèse d'un copolymère de mono-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)-hexakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-diheptakis-2,3-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate) et de ditertiobutylbenzoyl diallyl
20 tartramide

On copolymérise la mono-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)-hexakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-diheptakis-2,3-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate) avec le ditertiobutylbenzoyl diallyl tartramide (configuration 2S, 3S), en présence de
25 gel de silice, après avoir précipité les réactifs dans les pores du gel de silice, selon le protocole suivant:

0,25 g de mono-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)-hexakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-diheptakis-2,3-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate) sont dissous dans 10 ml de THF. 3 g de silice Kromasil, 5 μ m (diamètre de pore 20 nm) sont additionnés et la suspension obtenue est homogénéisée. 0,15 g de ditertiobutylbenzoyl diallyl tartramide (configuration 2S, 3S) en solution dans 5 ml de THF sont ajoutés à la suspension précédente. 200 ml d'heptane sont coulés goutte à goutte en 6 heures. La suspension est filtrée et l'insoluble est repris humide dans 100 ml d'heptane. 0,05 g d'AIBN (azo-bis-isobutyronitrile, initiateur de radicaux libres) sont additionnés et la suspension est portée 6 heures à reflux. 0,05 g d'AIBN sont à nouveau additionnés et la suspension est portée 6 heures à reflux. La masse est refroidie et la suspension est filtrée sur fritté n°5. L'insoluble est lavé par 3 fois 50 ml de THF bouillant et 3 fois 50 ml de chlorure de méthylène bouillant. L'insoluble est séché à 80°C. Poids sec = 3,35g.

Microanalyse élémentaire : C% 15,19 ; H% 1,65 ; N% 1,16

3 g sont utilisés pour le remplissage d'une colonne HPLC de 250mm (longueur) x 4,6 mm (diamètre intérieur). La colonne est conditionnée dans le chloroforme pur. 1 μ g d'Indapamide sont injectés dans la colonne (20 μ l d'une solution chloroformique) et celle-ci est éluée dans le chloroforme pur à un débit de 1 ml/mn. La longueur d'onde de détection est de 254 nm et l'échelle de densité optique est de 0,2. Le temps mort mesuré avec de l'azide de sodium est de 3'. Les facteurs de rétention sont $k'1 = 11,1$ et $k'2 = 14,7$. Le facteur d'énantiosélectivité $\alpha = k'2/k'1$ est de 1,29.

REVENDICATIONS

1. Réseau polymère tridimensionnel, optiquement
actif, réticulé, constitué par au moins une unité
5 homochirale d'au moins un premier sélecteur et par au moins
une unité homochirale d'au moins un second sélecteur de
structure différente du premier sélecteur,
la ou les unités homochirales du premier sélecteur
comportant un groupe fonctionnel polymérisable et la ou les
10 unités homochirales du second sélecteur comportant au moins
deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se
réticuler,
les unités homochirales étant reliées
chimiquement entre elles,
15 à l'exclusion des réseaux polymères
tridimensionnels réticulés obtenus par polymérisation de
(S)-glycidylmethacrylate et réticulation concomittante
avec le (S,S)-2,3-butanediol diméthacrylate ou par
polymérisation du 3-([2-(S)-hydroxy]-N-benzylamino)propyl
20 méthacrylate et réticulation concomittante avec le (S,S)-
2,3-butanediol diméthacrylate.

2. Réseau polymère tridimensionnel, optiquement
actif, réticulé, constitué par au moins une unité
25 homochirale d'au moins un premier sélecteur et par au moins
une unité homochirale d'au moins un second sélecteur de
structure différente du premier sélecteur et par au moins
une unité homochirale d'au moins un troisième sélecteur de
structure différente du premier et du second sélecteur, la
30 ou les unités homochirales du premier sélecteur comportant
un groupe fonctionnel polymérisable, la ou les unités
homochirales du troisième sélecteur comportant au moins un
groupe fonctionnel polymérisable et la ou les unités
homochirales du second sélecteur comportant au moins deux

groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler, les unités homochirales étant chimiquement reliées entre elles.

5 3. Réseau polymère selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait que sur au moins une partie des unités homochirales d'un sélecteur choisi dans le groupe comprenant le premier sélecteur, le second sélecteur et éventuellement le troisième sélecteur,
10 est fixé un agent de réticulation non chirale comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler.

 4. Réseau polymère selon l'une des
15 revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que les unités homochirales du premier sélecteur, et éventuellement du troisième sélecteur sont choisies dans le groupe comprenant notamment la mono-6-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)-hexakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-di-heptakis-2,3-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)- β -cyclodextrine, le 2-propynyl-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranoside, l'allyl- α -D-galactopyranoside, le 1-O-allyl-2-déoxy-4,6-O-isopropylidène-2-(trifluoroacétamido)- α -D-glucopyranoside,
20 le 7-allyl-7,8-dihydro-8-oxoguanosine, le (R)(+)- α -acryloxy- β , β -diméthylbutyrolactone, l'acrylamido-(L)-alanine ethylester, le (2S,5R)-(+)-5-vinyl-2-quinuclidinemethanol, le (2R,5R)-(+)-5-vinyl-2-quinuclidinemethanol, la quinine et la quinidine.

30 5. Réseau polymère selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que les unités homochirales du second sélecteur et éventuellement du troisième sélecteur, sont choisies dans le groupe comprenant

notamment le (R,R)-dithiothréitol (DTT), l'acide tartrique ou ses dérivés, tels que le N,N'-diallyltartramide (DAT), le di-tertio-butylbenzoyldiallyltartramide (DBBDAT), le diacétyldiallyltartramide (DADAT), les di-dérivés de
5 cyclodextrine, en particulier de β -cyclodextrine, tels que la bis-6A,6D-O-(4-allyloxyphénylcarbamate)pentakis-6-O-(3,5-diméthylphénylcarbamate)-di-heptakis-2,3-(3,5-diméthylphényl carbamate)- β -cyclodextrine.

10 6. Réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que l'agent de réticulation non chiral comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler est choisi dans le groupe comprenant notamment l'éthanedithiol,
15 l'acide trithiocyanurique, le 1,6-hexanedithiol, le 1;2,6-hexanetriol-trithioglycolate, le 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole.

20 7. Réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel les unités homochirales d'au moins l'un des sélecteurs sont des dérivés de β -cyclodextrine.

25 8. Procédé de préparation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que:

30 a) on sélectionne au moins un premier sélecteur constitué par au moins une unité homochirale comportant un groupe fonctionnel polymérisable, au moins un second sélecteur constitué par au moins une unité homochirale comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler, et éventuellement au moins un

troisième sélecteur constitué par au moins une unité homochirale comportant au moins un groupe fonctionnel polymérisable ou capable de se réticuler,

- 5 b) éventuellement, on sélectionne au moins un agent de réticulation non chirale comprenant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler,
- 10 c) éventuellement, on fait réagir au moins une partie des unités homochirales du premier sélecteur et/ou du deuxième sélecteur et/ou éventuellement du troisième sélecteur avec l'agent de réticulation non chirale ,
- 15 d) ou bien, on copolymérise les unités homochirales du premier sélecteur, avec les unités homochirales du second sélecteur et éventuellement, avec les unités homochirales du troisième sélecteur,
- 20 e) ou bien, on homopolymérise au moins une partie des unités homochirales comportant un groupe fonctionnel polymérisable du premier sélecteur, et on réticule les homopolymérisats obtenus avec les unités homochirales comportant au moins deux groupes fonctionnels polymérisables ou capables de se réticuler du second sélecteur et éventuellement
- 25 du troisième sélecteur, éventuellement en présence de la partie restante des unités homochirales du premier sélecteur.

9. Matériau support optiquement actif contenant

30 un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou préparé selon le procédé de la revendication 8 et un support inerte, minéral ou organique, ledit support se présentant de préférence sous forme de particules solides.

10. Matériau support selon la revendication 9, caractérisé par le fait qu'il est constitué pour au moins 0,1% en poids du réseau polymère.

5

11. Matériau support selon la revendication 9 ou la revendication 10, caractérisé par le fait que le réseau polymère est lié chimiquement au support ou bien déposé sur le support.

10

12. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou préparé selon la revendication 8, ou d'un matériau support optiquement actif selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, pour
15 retirer d'un mélange d'au moins deux constituants, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques, minérales ou organo-minérales, au moins une partie de l'un de ces constituants, ou pour séparer les dits constituants par une méthode chromatographique.

20

13. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou préparé selon la revendication 8, ou d'un matériau support optiquement actif selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, pour
25 retirer d'un mélange d'au moins deux énantiomères, choisis dans le groupe comprenant les molécules organiques chirales ou organo-minérales chirales, au moins une partie de l'un de ces constituants, pour enrichir le mélange en l'une des molécules homochirales optiquement actives et obtenir ainsi
30 l'un des énantiomères enrichi.

14. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou préparé selon la revendication 8, ou d'un matériau support optiquement actif



selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, pour séparer des molécules optiquement actives par une méthode chromatographique.

- 5 15. Utilisation d'un réseau polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou préparé selon la revendication 8, éventuellement en présence d'un métal de transition, en tant que catalyseur pour la synthèse asymétrique.

10